

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 08099904 A

(43) Date of publication of application: 16 . 04 . 96

(51) Int. Cl

**A61K 45/00**  
**A61K 9/14**  
**A61K 9/16**  
**A61K 9/20**  
**A61K 31/425**  
**A61K 47/10**

(21) Application number: 06237963

(22) Date of filing: 30 . 09 . 94

(71) Applicant: YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

(72) Inventor: HASHIMOTO YOSHIKI  
SHIOZAWA HIROMI  
KISHIMOTO HIDEYUKI  
IKEDA MASAHIRO

(54) **H2 BLOCKER SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATION IMPROVED IN BITTER TASTE AND READILY APPLICABLE**

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a solid pharmaceutical preparation improved in bitterness of a H<sub>2</sub> blocker without using complicate producing method having many step numbers and using an organic solvent and readily applicable.

**CONSTITUTION:** This H<sub>2</sub> blocker solid pharmaceutical agent improved in bitter taste and readily applicable is obtained by adding a sugar alcohol having -60KJ/kg, preferably  $\leq$ 100KJ/kg heat of solution, e.g. xylitol, sorbitol or erythritol. The sugar alcohol is preferably added in an amount of  $\leq$ 25 pts.wt. preferably  $\leq$ 40

pts.wt. based on 1 pt.wt. of H<sub>2</sub> blocker and preferably added in an amount of 50-99.9%, preferably 80-99.9% based on total weight of the pharmaceutical preparation. The bitterness improving effect is further improved by adding  $\leq$ 1%, preferably  $\leq$ 0.1% 1-menthol to the pharmaceutical preparation. Especially, famotidine is preferably used as H<sub>2</sub> blocker. A method for producing the pharmaceutical preparation includes e.g. granulating a sugar alcohol and powdered H<sub>2</sub> blocker by fluid layer granulator using an aqueous solution of a binder according to an ordinary method, controlling granule to desired particle diameter, blending the granule with powdered 1-menthol and a fluidizing agent in a blending machine and preparing the blend.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-99904

(43)公開日 平成8年(1996)4月16日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup> A 61 K 45/00 9/14 9/16 9/20	識別記号 AEM	庁内整理番号 S	F I	技術表示箇所 B
--	-------------	-------------	-----	-------------

A 61 K 9/14 L  
審査請求 有 請求項の数13 O L (全 6 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平6-237963

(22)出願日 平成6年(1994)9月30日

(71)出願人 000006677  
山之内製薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
(72)発明者 橋本 佳己  
静岡県静岡市みずほ4-5-3  
(72)発明者 塩沢 浩美  
静岡県藤枝市駿河台3-15-4  
(72)発明者 岸本 英之  
静岡県焼津市大住180-1 ルーミーやい  
づ302  
(72)発明者 池田 政弘  
静岡県藤枝市小石川町2-7-8  
(74)代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

(54)【発明の名称】 苦味改善易服用性H▲2▼ブロッカー固形製剤

(57)【要約】

【構成】 溶解熱が-60KJ/kg以下の糖アルコールを添加してなる、苦味改善易服用性H<sub>2</sub>ブロッカー固形製剤。

【効果】 H<sub>2</sub>ブロッカーの苦味が改善された易服用性固形製剤を提供する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 溶解熱が $-60\text{ kJ/kg}$ 以下の糖アルコールを添加してなる、苦味改善易服用性H<sub>2</sub>プロッカー固形製剤。

【請求項 2】 固形製剤が散剤、顆粒剤、咀嚼可能な錠剤である請求項1記載の固形製剤。

【請求項 3】 糖アルコールが1種又は2種以上である請求項1又は2記載の固形製剤。

【請求項 4】 固形製剤が散剤、顆粒剤である請求項1～3記載の固形製剤。

【請求項 5】 溶解熱が $-100\text{ kJ/kg}$ 以下の糖アルコールを添加してなる請求項1～4記載の固形製剤。

【請求項 6】 H<sub>2</sub>プロッカー1部に対し、糖アルコールが25部以上あり、製剤中の糖アルコールの量が50～99.9%である請求項1～5記載の固形製剤。

【請求項 7】 H<sub>2</sub>プロッカー1部に対し、糖アルコールが40部以上あり製剤中の糖アルコール量が80～99.9%である請求項1～6記載の固形製剤。

【請求項 8】 1-メントールを添加してなる請求項1～7記載の固形製剤。

【請求項 9】 糖アルコールがキシリトールである請求項1～8記載の固形製剤。

【請求項 10】 糖アルコールがソルビトールである請求項1～9記載の固形製剤。

【請求項 11】 糖アルコールがエリスリトールである請求項1～10記載の固形製剤。

【請求項 12】 H<sub>2</sub>プロッカーがファモチジンである請求項1～11記載の固形製剤。

【請求項 13】 固形製剤が散剤である請求項1～12の固形製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、溶解熱が $-60\text{ kJ/kg}$ 以下好ましくは $-100\text{ kJ/kg}$ 以下の糖アルコールを添加してなる、苦味改善易服用性H<sub>2</sub>プロッカー固形製剤及びその製造法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】従来、医薬品を用いた治療においては、その効果に重点がおかれた方法がとられていた。現在は高度に経済が発達し、様々な物質があふれ、豊かな暮らしができるようになり、老齢人口の増加や、ストレス等が問題となってくるにつれ、快適さ、好適さが要求され、人々の生活の質 (Quality of life) の向上が唱えられてきている。治療においても同じ医薬品を投与するならば、患者にとってより好ましい、苦味、苦痛等を伴わない製剤、服用時に多量の水を摂取することを要しない、利用しやすい製剤の開発が望まれている。正確な服薬は薬物療法を行なう前提であり、患者が服薬を守らない限り、薬物治療効果をあげることはできない。しかし、患者が服薬を正確にしていない比率は驚く程高く、

患者が服薬を守っていると答えたにもかかわらず、薬物血中濃度を測定した結果、服薬していないことが判明した事例もある。

【0003】よって患者のコンプライアンス (服薬遵守)、つまり投薬後患者がどの程度真面目に指示どおり服用しているかが重要となってくる。口に合わない製剤は患者が服用を怠る原因にもなり得、その改善はコンプライアンスの向上につながる。ファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアンセタート等のH<sub>2</sub>プロッカーは、カプセル剤、錠剤及び散剤として処方されている。水に極めて溶けにくいものの、散剤、顆粒剤及び咀嚼可能な錠剤など表面積が広く、口腔内に暫時滞留する剤型においては苦味のため服用時に抵抗感が生じる。

【0004】従来、散剤及び顆粒剤の添加剤としては、造粒作業性、安定性並びに経済性などの点から、乳糖、澱粉及び少量の甘味剤が使用されているが、H<sub>2</sub>プロッカーの苦味を消すことはできない。また、乳糖、澱粉などは口腔内の少量の唾液で粘着性が出現することから、服用感は決してよいとはいえない。通常、苦味物質の味を改善するため、セルロース系、ポリアクリル酸系などの腸溶性高分子、水不溶性高分子、胃溶性高分子AEAなどの他、脂肪酸及びその誘導体、油脂などを用い、苦味物質あるいは苦味物質と乳糖などからなる芯物質に被覆し苦味のマスキングを行う方法がとられる。特開平6-219939号公報ではファモチジンの苦味隠蔽法として、ファモチジン、乳糖、PVPからなる粒に、セルロースアセテート及びまたはセルロースアセテートブチレート及びPVPからなる被覆剤を被覆してマスキングが行なわれている。しかしながら、製造工程が多く複雑であるうえ、アセトン、メタノールや塩化メチレンなど有機溶媒を用いることによる作業環境の悪化が予想される。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、工程数の多い複雑な製造法を用いず、また、有機溶媒を使用せずに、H<sub>2</sub>プロッカーの苦味を改善した易服用性の固形製剤及びその製造法を提供することにある。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、H<sub>2</sub>プロッカーの固形製剤について鋭意検討を重ねた結果、砂糖、ブドウ糖等の様々な糖を添加しても苦味は改善されなかつたが、意外にも特定の糖アルコールを組み合わせることで、H<sub>2</sub>プロッカーにあらかじめ被覆マスキングをする等の工程数の多い複雑な製造法を必要とせず、苦味が改善され、かつ、易服用性の固形製剤が得られることを発見し、本発明を完成するに至った。本発明でいう特定の糖アルコールとは、溶解熱が $-60\text{ kJ/kg}$ 以下好ましくは $-100\text{ kJ/kg}$ 以下のものであり、これらは苦味が改善されなかつた砂糖、ブドウ糖と同程度

のあるいはそれ以下の甘味しかもたないにもかかわらず、H<sub>2</sub>プロッカーの苦味改善効果を示すものである。

【0007】溶解熱とは溶質を溶媒(水)に溶かすときに吸収又は発生する熱量で、吸収する場合を-、発生する場合を+であらわす。溶解熱が-60kJ/kg以下とは60kJ/kgよりも吸収熱量が大きいことをいう。本発明で用いられる糖アルコールとしては溶解熱が-60kJ/kg以下のものであれば特に制限はなく、-100kJ/kg以下であればより好ましい、例としては、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、エリスリトールなどが挙げられる。糖アルコールの溶解熱が-60kJ/kg以下でない場合には、清涼感よりも糖アルコールの甘味が重たく感じられ、H<sub>2</sub>プロッカーの苦味と相まって複雑な味となり、良好な服用感を得ることができない。例えば溶解熱が-60kJ/kg以下でないマルチトール、ラクチトール等では苦味改善効果は得られなかった。しかし、溶解熱が-60kJ/kg以下好ましくは-100kJ/kg以下の糖アルコールを用いることにより、苦味が改善され、清涼感があり、口中ですみやかに溶解、崩解し易い服用性のH<sub>2</sub>プロッカー固形製剤が提供し得た。これらの糖アルコールは水に極めてとけ易く、甘味があるがインスリン作用を要することなく細胞内に取り込まれるので血糖値を上昇させることはない。本発明における「H<sub>2</sub>プロッカー」とは、例えばファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセタート等があげられる。このうち特に好ましいものとしてはファモチジンがあげられる。

【0008】又、本発明における「固形製剤」には、散剤、顆粒剤、咀嚼可能な錠剤等が含まれる。好ましくは散剤、顆粒剤であり、最も好ましくは散剤である。そして本発明でいう散剤は細粒剤をも含むものである。本発明で用いられる「易服用性」とは、清涼感があり、口中ですみやかに溶解、崩解し、服用する際にざらつき感等を伴わず、口当たりの良い服用し易い形態を提供しうるものである。

【0009】本発明において、溶解熱が-60kJ/kg以下好ましくは-100kJ/kg以下の糖アルコールはH<sub>2</sub>プロッカー1部に対し、25部以上、好ましくは40部以上であり、かつ、製剤全重量に対し、50%~99.9%、好ましくは80~99.9%用いるのがよい。これを外れると清涼感が薄れ、口中ですみやかに溶解、崩解し得なくなり、良好な服用感が得られない。また、本発明で用いるこれらの糖アルコールは、単独で用いるのみでなく、2種以上を組み合わせることもできる。特に咀嚼可能な錠剤の様に適度な成形性を必要とする剤型には良好な成形性を有するソルビトールの添加が望ましい。

【0010】更に、本発明において、1-メントールを添加することで、溶解熱が-60kJ/kg以下好まし

くは-100kJ/kg以下の糖アルコールによるH<sub>2</sub>プロッカーの苦味改善効果を更に向上することができる。1-メントールの添加量としては通常1%以下好ましくは0.1%以下である。本発明で製したH<sub>2</sub>プロッカーと溶解熱が-60kJ/kg以下好ましくは-100kJ/kg以下の糖アルコールまたは、H<sub>2</sub>プロッカーと溶解熱が-60kJ/kg以下好ましくは-100kJ/kg以下の糖アルコール及び1-メントールからなる組成物は、通常製剤化において用いられる賦形剤、安定化剤、結合剤、滑沢剤、流動化剤、香料、甘味剤、色素などを添加し、常法により、散剤、顆粒剤あるいは錠剤好ましくは咀嚼可能な錠剤とすることができます。本発明のH<sub>2</sub>プロッカー固形製剤は、工程数の多い複雑な製造法を要せず、しかも有害な有機溶媒を使わず、通常行なわれている製造法を用い、少ない工程で製造することができる。

【0011】(製造法) 造粒方法として、通常の製造方法である流動層造粒法、攪拌造粒法、高速攪拌造粒法、転動流動造粒法などを用いて製造することができる。好ましくは流動層造粒法、転動流動造粒法であり、中でも流動層造粒法が最も適している。本発明で用いられる溶解熱が-60kJ/kg以下好ましくは-100kJ/kg以下の糖アルコールは、水に極めてとけ易いことから、造粒中に水分過多による好ましくない粗粒子や塊ができやすい。流動層造粒法は水分制御が簡単なため造粒物の粒径制御が行ないやすく本発明の製造に最適である。流動層造粒法を用いた製造方法を詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0012】1種あるいは2種以上の溶解熱が-60kJ/kg以下好ましくは-100kJ/kg以下の糖アルコールと粉碎したH<sub>2</sub>プロッカーを常法により、HP C、PVP等の結合剤水溶液を用いて流動層造粒機で造粒し、所望の粒径に調製した後、粉碎した1-メントール及び軽質無水ケイ酸等の流動化剤を混合機で配合し、散剤あるいは顆粒剤とすればよい。また、得られた造粒物にステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤を必要量添加し、混合機で混合した後、常法により打錠機で打錠し、咀嚼可能な錠剤とすることもできる。この際、溶解熱が-60kJ/kg以下好ましくは-100kJ/kg以下の糖アルコールが大きな粒径の結晶であるときは、造粒の前に少量の流動化剤とともに予め粉碎処理をすることが望ましい。また、H<sub>2</sub>プロッカーが低含量の場合、製剤中の均一な含量を得るために、結合剤水溶液中に分散した後、溶解熱が-60kJ/kg以下好ましくは-100kJ/kg以下の糖アルコールに噴霧しながら造粒することが望ましい。

【0013】

【発明の効果】本発明によれば、砂糖と同程度あるいはそれ以下の甘味度を有する-60kJ/kg好ましくは-100kJ/kgの糖アルコールにより、H<sub>2</sub>プロッ

カーハの苦味が改善された固形製剤が得られる。これらは口中ですみやかに溶解、崩解し、服用する際にざらつき感等を伴わず、口当たりのよい清涼感を伴った服用しやすい製剤である。さらに、服用時に多量の水の摂取を必要とせず、よりよい服用形態を提供し得るものである。また、工程数の多い複雑な製造法を必要とせず、有機溶媒による環境悪化もなく、一般的な製造工程で製造されるので、経済的で工業生産性の高いものである。

## 【0014】

【実施例】以下、本発明のH<sub>2</sub>プロッカーハ含有固形製剤及び製造法を実施例に基づいて更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

## 【0015】実施例1

キシリトール粉末667.8部及び軽質無水ケイ酸3.5部を粗混合した後、流動層造粒機FLO-1にとり、7.5%HPC水溶液140部に1.0mmスクリーン付き微粉碎機で粉碎したファモチジン14部を分散した液を噴霧し造粒した。得られた造粒物を30号筛いで篩過し、軽質無水ケイ酸3.5部とともにV型混合機で10分間混合し、2%ファモチジン散剤を得た。

## 【0016】実施例2

キシリトール粉末に替え、ソルビトール粉末667.8部を用いた他は実施例1と同様にして2%ファモチジン散剤を得た。

## 【0017】実施例3

実施例1で得られた散剤299.7部に乳鉢粉碎した1メントール0.3部を加え、V型混合機で10分間混合し、2%ファモチジン散剤を得た。

## 【0018】実施例4

ソルビトール粉末457.3部、エリスリトール粉末200部及び軽質無水ケイ酸3.5部を粗混合した後、流動層造粒機FLO-1にとり、10%HPC水溶液210部に1.0mmスクリーン付き微粉碎機で粉碎したファモチジン14部を分散した液を噴霧し造粒した。得られた造粒物を12号筛いで篩過し、1-メントール0.7部、軽質無水ケイ酸3.5部とともにV型混合機で10分間混合し、2%ファモチジン顆粒を得た。

## 【0019】実施例5

キシリトール粉末に替え、マンニトール粉末667.8部を用いた他は実施例1と同様にして2%ファモチジン\*40

\*散剤を得た。

## 【0020】実施例6

実施例5で得られた散剤299.7部に乳鉢粉碎した1-メントール0.3部を加え、V型混合機で10分間混合し、2%ファモチジン散剤を得た。

## 【0021】実施例7

キシリトール粉末に替え、エリスリトール粉末667.8部を用いた他は実施例1と同様にして2%ファモチジン散剤を得た。

## 10 【0022】実施例8

実施例7で得られた散剤299.7部に乳鉢粉碎した1-メントール0.3部を加え、V型混合機で10分間混合し、2%ファモチジン散剤を得た。

## 【0023】実施例9

軽質無水ケイ酸1.0部にレモンフレーバー0.5部を加え乳鉢中でよく混合した後、実施例2で得られた散剤499.5部とともにV型混合機で10分間混合し、更にステアリン酸マグネシウム10部を加え10分間混合した後、単発型打錠機により1錠1022mg、直径15.0mm、厚さ5.5mmの錠剤に打錠し、1錠中ファモチジン20mgを含有する咀嚼可能な錠剤を得た。

## 20 【0024】試験例1

実施例1～4及び下記の比較例で得られたファモチジン含有内服固形製剤につき、10名のパネラーの口中に20秒間含ませ、官能試験を行った。それぞれの苦味及び清涼感、口当たり等の服用感につき、表1及び表2に示す。

(比較例) 1.0mmスクリーン付き微粉碎機で粉碎したファモチジン20部、乳糖845部、トウモロコシ澱粉100部を流動層造粒機FLO-1にとり、10%HPC水溶液300部を結合剤として造粒した後、30号筛いで篩過し、軽質無水ケイ酸5部とともにV型混合機で10分間混合し、2%ファモチジン散剤を得た。

<苦味> 苦味を感じない : 0

苦味を殆ど感じない : 1

苦味をわずかに感じる : 2

苦味を感じる : 3

## 【0025】

## 【表1】

パネラー	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
実施例1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
実施例2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
実施例3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
実施例4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
比較例	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

表1の結果から明らかのように、糖アルコール以外の糖(乳糖)を用いた比較例に比べ、同含量%のH<sub>2</sub>プロッカーハ(ファモチジン)を含む実施例1～4の製剤は、い

ずれも苦味を改善した。

<服用感> 服用感良好 : 0

どちらでもない : 1

服用感悪い : 2

【0026】

\* 【表2】

\*

パネラー	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
実施例1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
実施例2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
実施例3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
実施例4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
比較例	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

表2の結果から明らかなように、実施例1～4では、清涼感があり、口中ですみやかに溶解し、崩解し服用される際にざらつき感等を伴わず、口当たりが良好であるとの結果を得た。一方、乳糖を用いた比較例では、清涼感は伴わず、ざらつき、べとつき感を有し、良好な服用感は得られなかつた。

【0027】試験例2

次の組成物98部それぞれにファモチジン2部及び1-メントール0.1部を加え粉碎処理して製した散剤の官能試験

※能試験を5名のパネラーで行なった。それぞれの結果を表3に示す。

苦味を感じない	: 0
苦味を殆ど感じない	: 1
苦味をわずかに感じる	: 2
苦味を感じる	: 3

【0028】

【表3】

	比率	パネラーA	パネラーB	パネラーC	パネラーD	パネラーE
キシリトール: 乳糖	4:1	0	0	0	0	0
	1:1	1	0	1	1	2
	1:4	3	2	3	2	3
ソルビトール: 乳糖	4:1	0	0	0	0	0
	1:1	1	1	2	1	1
	1:4	3	2	3	3	3

これらの結果からファモチジンの苦味改善効果には製剤中50%以上の糖アルコールが有効であった。

【0029】試験例3

次の組成物98部それぞれにファモチジン2部あるいは30 ファモチジン2部及び1-メントール0.1部を加え粉碎処理して製した散剤の官能試験を5名のパネラーで行なつた。それぞれの結果を表4に示す。

★苦味を感じない	: 0
苦味を殆ど感じない	: 1
苦味をわずかに感じる	: 2

苦味を感じる : 3

【0030】

【表4】

	パネラー	A	B	C	D	E	A		B		C		D		E	
							溶解熱KJ/kg					1-メントールなし				
キシリトール	-163	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ソルビトール	-111	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
エリスリトール	-180	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
マンニトール	-121	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
マルチトール	-23	3	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
ブドウ糖	-58	3	2	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ラクチトール	-58	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3
乳糖		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

結果から明らかなように、溶解熱が-60kJ/kg以下の糖アルコールを用いた際には、苦味が改善された。一方、溶解熱が-60kJ/kg以下でない糖アルコール若しくはその他の糖類では、苦味改善効果はみられな☆

☆かった。また、溶解熱が-60kJ/kg以下の糖アルコールを用い、さらに1-メントールを添加することで、苦味改善効果が向上した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/425	A C L	Z		
47/10				